

**Departament de Medicina / Universitat
Autònoma de Barcelona**

Autor: Xavier Oliva Puig

**Títol: Utilitat del desfibril·lador automàtic
implantable en prevenció primària versus
prevenció secundària en pacients amb
miocardiopatia isquèmica i dilatada.**

Director: Dr. Julio Martí Almor

**Professor Associat del Departament de Medicina de la
Universitat Autònoma de Barcelona**

Convocatòria: Setembre 2010

Índex

1. Resum	5
2. Introducció	7
Prevenció secundària en miocardiopatia isquèmica.....	7
Prevenció primària en miocardiopatia isquèmica.....	9
Miocardiopatia no isquèmica.....	12
Teràpies apropiades en prevenció primària.....	14
3. Material i mètodes	16
Hipòtesi de treball.....	16
Objectius.....	17
Anàlisi estadística.....	17
4. Resultats	19
Anàlisi de K-M.....	25
5. Discussió	27
Limitacions de l'estudi.....	28
6. Conclusions	29
7. Bibliografia	30

Abreviatures

AMIOVIRT: Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia

AVID: Anttiarrhythmics versus implantable defibrillators

BUN: Blood urea nitrogen

CABG-patch: Coronary Artery Bypass Graft patch Trial

CASH: Cardiac Arrest Study Hamburg

CAT: Cardiomyopathy Trial

CF: Classe Funcional

CIDS: Canadian Implantable Defibrillator Study

COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure

DAI: Desfibril·lador automàtic implantable

DEFINITE: Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation

eFGR: Filtrat glomerular renal

FA: Fibril·lació auricular

FE: Fracció d'ejecció

FV: Fibril·lació ventricular

K-M: Kaplan-Meier

MADIT: Multicenter Automatic defibrillator Implantation Trial

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

NYHA: New York Heart Association

PP: Prevenció primària

PS: Prevenció secundària

SCD-HeFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

TA: Teràpies apropiades

TV: Taquicardia ventricular

Utilitat del desfibril·lador automàtic implantable en prevenció primària versus prevenció secundària en pacients amb miocardiopatia isquèmica i dilatada.

1. Resum

Introducció: El desfibril·lador automàtic implantable (DAI) evita la mort sobtada en prevenció secundària (PS). El benefici en prevenció primària (PP) és més discutit.

Objectiu: Conèixer la utilitat del DAI comparant PP i PS.

Material i mètodes: Des de 2000 fins 2008, hem estudiat pacients amb miocardiopatia isquèmica i dilatada als que implantaven un DAI per PS o PP. Les variables eren: edat, sexe, fracció de ejecció, etiologia, classe funcional (CF) de la NYHA, amplada QRS, estimació del filtrat glomerular renal (eFGR), presència de fibril·lació auricular, teràpies apropiades (TA) i causa de mort. Es va realitzar una anàlisi descriptiva, bivariat de Cox i corbes de Kaplan-Meier.

Resultats: Vàrem incloure 81 pacients, edat $65,6 \pm 9,1$ anys, 12.3% eren dones, etiologia isquèmica en 72,8% i en PP 23 (28,4%), dels quals MADIT en 7. La fracció d' ejecció era del $30 \pm 7,9\%$, la duració del QRS de 116 (P25-P75: 97-143) ms, la eFGR de $50 \pm 11,8$ ml/min/1.73m², i el 39.5% estaven en CF I. Amb un seguiment de 39 (P25-P75: 14,5-73,5) mesos, un 42% de pacients varen presentar TA. A l'anàlisi bivariat la presència de TA era més gran en PS (50% vs 22%) $p=0,02$. A remarcar que els MADIT tenien un comportament semblant als de PS (4/7 vs 29/58), mentre que en els MADIT II el DAI va mostrar molt poca utilitat (1/16).

Conclusions: Els pacients amb PP tenen una infrautilització del DAI, però sobretot degut a la inclusió de malalts tipus MADIT II.

2. Introducció

L'ús dels desfibril·ladors automàtics implantables (DAI), cada vegada és més freqüent a l'àmbit mèdic i aquests aparells tenen un cost no gens despreciable. Al llarg dels últims anys, els estudis han demostrat l'eficàcia d'aquests aparells pel que fa a la prevenció secundària de mort sobtada, però no de forma tant contundent en quant a la prevenció primària.

PREVENCIÓ SECUNDÀRIA EN MIOCARDIOPATIA ISQUÈMICA

D'aquesta manera, trobem que a la literatura hi ha 3 estudis que reflexen l'eficàcia dels DAI pel que fa a la prevenció secundària: l'AVID(1), el CIDS(2) i el CASH(3).

L'estudi AVID és un estudi multicèntric i aleatoritzat que va comparar l'ús dels desfibril·ladors automàtics implantables versus el tractament antiarítmic (amb fàrmacs de la classe III, majoritàriament amiodarona) en pacients supervivents d'una arítmia ventricular (taquicàrdia ventricular sostinguda acompanyada de síncope o funció ventricular <40% acompanyats de símptomes amb compromís hemodinàmic com angina, insuficiència cardíaca o pre-síncope). El principal "endpoint" era mortalitat global i com a "endpoints" secundaris avaluava el cost i la qualitat de vida. L'estudi es va aturar abans d'hora per motiu dels resultats a favor del DAI. La supervivència va ser superior en els pacients portadors del desfibril·lador tant al primer any de seguiment (supervivència de 89.3% vs 82.3%), com en el segon (81.6% vs 74.7% i en el tercer (75.4% vs 64.1%) de forma estadísticament significativa ($p < 0.02$).

L'estudi CIDS publicat 3 anys després, també va comparar l'ús dels desfibril·ladors automàtics implantables versus el tractament amb amiodarona en pacients supervivents

després d'una taquicàrdia ventricular o fibril·lació ventricular, amb un seguiment de 3 anys. Com a criteris d'inclusió va utilitzar, en absència d'infart agut de miocardi les 72h previs a l'episodi arítmic o alguna alteració hidroelectrolítica, els següents: documentació de fibril·lació ventricular, mort sobtada extrahospitalària que requerís desfibril·lació o cardioversió, taquicàrdia ventricular com a causa de síncope, taquicàrdia ventricular >150 batecs/min que causés pre-síncope o angina en pacients amb fracció d'ejecció <35% i síncope no monitoritzades amb documentació posterior de taquicàrdia ventricular >10seg o inducció de taquicàrdia ventricular monomòrfica sostinguda mitjançant l'estimulació ventricular programada. A l'igual que a l'estudi AVID, l'"endpoint" primari era mortalitat global. Els resultats de l'estudi van demostrar una reducció del risc del 20% (menor que la de l'estudi AVID) a favor del desfibril·lador automàtic implantable tot i que no de forma estadísticament significativa. Les possibles diferències que es poden observar en aquests dos estudis descrits podrien ser secundàries a diversos factors: a uns criteris d'inclusió discretament diferents, a que l'aturada precoç de l'AVID va poder sobreestimar el benefici del DAI, i a que en el CIDS s'observava una major combinació de betabloquejants i amiodarona.

Finalment, l'estudi CASH és un estudi multicèntric, prospectiu i aleatoritzat publicat a l'any 2000 , que comparava l'ús del desfibril·lador automàtic implantable versus tractament antiarítmic en pacients supervivents d'una aturada cardíaca secundària a una arítmia ventricular documentada. A l'igual que a l'estudi CIDS, es van excloure aquells pacients que poguessin alterar els resultats (aturada cardíaca dins de les primeres 72 hores després d'un infart, d'una cirurgia cardíaca, alteracions electrolítiques o sota l'efecte de fàrmacs proarítmics). L'ús del DAI es va comparar amb tres fàrmacs antiarítmics (amiodarona, metoprolol i propafenona) amb una assignació 1:1:1:1. L'"endpoint" primari valorat va ser la mortalitat global, i com a "endpoints"

secundaris hi havia la mort sobtada i recurrència d'aturada cardíaca als 2 anys de seguiment. Els resultats finals confirmen, malgrat sense arribar a un nivell de significació estadística, el benefici del DAI en el tractament dels supervivents d'aturades cardíques a llarg termini.

Donades les discrepàncies observades en els 3 estudis mencionats, a finals de l'any 2000, Conolly et al (4) van publicar una metanàlisi per intentar demostrar la superioritat del DAI respecte el tractament amb amiodarona en pacients supervivents d'arítmies ventriculars en millorar la supervivència. Els resultats de la metanàlisi mostren una reducció del risc relatiu de mort a favor de l'ús del DAI del 28%, secundària a una reducció del 50% per a mort per arítmia. Després d'aquests resultats, va quedar demostrada de forma consistent el benefici del desfibril·lador en pacients supervivents de taquicàrdia ventricular o fibril·lació ventricular.

PREVENCIÓ PRIMÀRIA EN MIOCARDIOPATIA ISQUÈMICA

Pel que fa a la prevenció primària en l'àmbit de la cardiopatia isquèmica, els estudis MADIT (5), MADIT II (6,16) i Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) (7) recolzen l'ús del desfibril·lador a la prevenció primària, malgrat que estudis com el CABG-patch (8) no va demostrar superioritat del DAI en el grup de pacients en el que es realitzava revascularització.

L'estudi MADIT és un estudi multicèntric publicat a finals dels anys noranta, que va demostrar un augment de la supervivència en pacients amb antecedents de cardiopatia isquèmica que tenien alt risc per arítmies ventriculars a qui s'implantava un desfibril·lador automàtic implantable com a profilaxi. Es van incloure 196 pacients amb un infart previ de més de tres setmanes, amb un episodi de taquicàrdia ventricular no

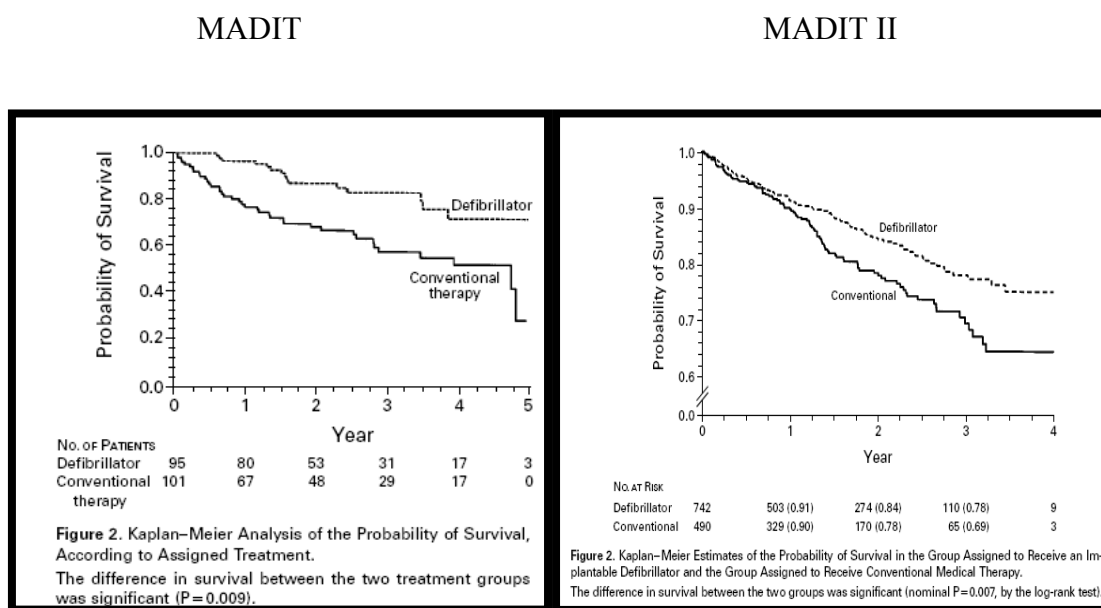
sostinguda i asimptomàtica, amb una fracció d'ejecció $<35\%$ i una classe funcional de NYHA I, II o III. Es van excloure aquells pacients amb antecedents d'aturada cardíaca prèvia o taquicàrdia ventricular sincopal no associades a un infart, hipotensió simptomàtica en context de ritme inestable; també aquells pacients revascularitzats quirúrgicament <2 mesos o la realització d'una coronariografia en els últims 3 mesos. Aquells pacients tributaris d'entrar a l'estudi, havien de reproduir una taquicàrdia o fibril·lació ventricular sostinguda a l'estudi electrofisiològic i no ser suprimible amb l'administració de procainamida endovenosa. Així doncs, aquest estudi demostrava que el DAI augmentava la supervivència en aquella població de pacients isquèmics, amb fracció d'ejecció $<35\%$, amb taquicàrdia ventricular no sostinguda espontània i induïble i no suprimible per estudi electrofisiològic.

A l'estudi MADIT II partien de la premissa que els pacients amb disfunció ventricular després d'un infart de miocardi tenien major risc d'arítmies ventriculars, de manera que es tracta d'un estudi aleatoritzat que va ser dissenyat per avaluar l'efecte de la implantació del desfibril·lador automàtic en pacients supervivents d'aquestes característiques. Es van incloure doncs, 1232 pacients que havien patit un infart i tenien una disfunció ventricular amb $FE < 30\%$ amb un seguiment de 20 mesos aleatoritzats 3:2 per rebre la implantació d'un DAI comparat amb el tractament convencional. Els resultats de l'estudi mostraven una reducció del risc de mort per als portadors del desfibril·lador automàtic implantable del 31%.

Respecte a aquests dos estudis que parlen de la prevenció primària en el context de cardiopatia isquèmica, es pot observar pel que fa referència a les corbes de supervivència (gràfic 1), que existeix una diferència important, donat que en la del MADIT, el benefici a favor del desfibril·lador és immediat, mentre que en la del MADIT II, les corbes no es separen fins passats els 9 mesos. Això podria suggerir que

es tracta de dues poblacions diferents, cosa que ja s'argumenta a la discussió a l'estudi MADIT II, comentant que les diferències podrien ser causa: d'una menor mortalitat en el grup per tractament convencional en MADIT II; a l'absència d'estratificació de risc per arítmia com a criteri d'inclusió a l'estudi MADIT II, mentre que l'estudi MADIT ja ha demostrat que els pacients tenen un circuit de taquicàrdia perquè han estat induïdes a l'estudi electrofisiològic; a un valor de tall menor en FE en els MADIT II; o a l'ús de tractament mèdic més potent a l'estudi MADIT II, com per exemple el tractament amb betabloquejants (70% en MADIT II vs 30% en MADIT)

Gràfic 1



El Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) publicat al 2005 partia de la hipòtesi que els pacients amb clínica d'insuficiència cardíaca tenien major risc de mort sobtada per arítmia. L'estudi comparava placebo amb el tractament amiodarona i amb la implantació d'un desfibril·lador automàtic unicameral. Es van incloure 2521

pacients en CF II o III, d'etiologia isquèmica o no isquèmica i amb una FE <35%, i l'endpoint primari també era la mortalitat global. Els pacients tenien una fracció d'ejecció al voltant del 25%, la majoria estaven en CF II i en quasi la meitat dels casos l'etiologia de la insuficiència cardíaca era isquèmica. Mentre que l'amiodarona mostrava el mateix risc de mort que el placebo, la implantació del DAI s'associava a una reducció del risc de mort del 23% als 5 anys de seguiment respecte al placebo, independentment de l'etiologia isquèmica o no isquèmica, en els pacients en CF II.

A l'estudi multicèntric Coronary Artery Bypass Graft patch Trial (CABG-patch), publicat al 1997, es volia veure si la implantació dels desfibril·ladors automàtics implantables en el moment de la cirurgia de revascularització podia millorar la supervivència en aquells pacients d'alt risc de mort amb fracció d'ejecció <35% i alteracions a l'electrocardiograma (sense diferències en el tractament antiarítmic, betabloquejants, toracotomia i revascularització cardíaca). Els resultats de l'estudi no van mostrar diferències significatives per mortalitat en ambdós grups.

Les diferències en els resultats del CABG-patch respecte els estudis AVID i MADIT, les atribueixen a una diferència d'inclusió dels pacients o diferències en el tractament en el seguiment. Tant a l'AVID com en el MADIT els pacients tenien un circuit arítmic demostrat (a l'AVID amb taquicàrdies ventriculars espontànies, i en el MADIT la inducció d'arítmies ventriculars).

MIOCARDIOPATIA NO ISQUÈMICA

A l'àmbit de la cardiopatia dilatada no isquèmica les dades no són tan contundents, i són més aviat febles. Els estudis Cardiomyopathy Trial CAT (9), AMIOVIRT (10), DEFINITE (11), inclús el SCDHF a la branca de pacients no isquèmics no varen donar

suport a l'ús del DAI en aquest subgrup de pacients. Malgrat que l'estudi COMPANION (12) sí que donava suport aquesta hipòtesi.

A l'estudi Cardiomyopathy Trial (CAT) del 2002, partien de la hipòtesi que pacients amb miocardiopatia dilatada idiopàtica i disfunció ventricular tenien major risc de mort sobtada. D'aquesta manera van incloure 104 pacients amb miocardiopatia dilatada diagnosticada en els anteriors 9 mesos amb una FE <30%, i els van aleatoritzar a rebre un DAI o no, amb un "endpoint" primari de mortalitat global a l'any de seguiment. No es van observar diferències significatives en els dos grups.

L'estudi AMIOVIRT, publicat al 2003, és un estudi aleatoritzat i multicèntric que comparava la mortalitat global en pacients amb miocardiopatia dilatada no isquèmica i taquicàrdia ventricular no sostinguda tractats amb amiodarona vs el DAI. Es van incloure 103 pacients amb miocardiopatia dilatada, FE<35% i taquicàrdia ventricular no sostinguda asimptomàtiques, amb un "endpoint" primari de mortalitat global. No es van observar diferències en quant a la mortalitat ni en quant a la qualitat de vida.

A l'estudi DEFINITE publicat al 2004, es va comparar el tractament mèdic estàndard versus implantació del DAI en una mostra de 458 pacients amb miocardiopatia dilatada no isquèmica amb FE<35% amb múltiples extrasístoles ventriculars o episodis de taquicàrdia ventricular no sostinguda, excloent els pacients en CF IV de la NYHA. No es van observar diferències significatives en quant a la mortalitat global, malgrat sí es va objectivar menor mortalitat de causa arítmica en el grup del DAI, i menys mortalitat global en el subgrup de pacients en CF III.

El COMPANION és un estudi del 2004 que va estudiar 1520 pacients amb insuficiència cardíaca CF III i IV independentment que l'etiologia fos isquèmica o no, QRS>120mseg i FE<35% i s'aleatoritzaven a rebre tractament mèdic òptim sol, de

forma conjunta amb teràpia de resincronització o resincronització més desfibril·lador. L'”endpoint” primari era la combinació de mort o hospitalització. En els resultats es va observar que el tractament amb resincronització amb o sense desfibril·lador va disminuir la combinació de mort i hospitalització i que la resincronització més desfibril·lador reduïa el risc de mortalitat de forma significativa.

Amb tota la literatura descrita semblava que els desfibril·ladors automàtics implantables augmentaven la supervivència en la prevenció primària i secundària en pacients amb cardiopatia isquèmica i disfunció ventricular, però no quedava clar en la miocardiopatia no isquèmica. Amb l'objectiu de posar llum a aquesta qüestió, a finals del 2004 es va publicar una metanàlisi per Akshay et al. (13). En aquesta, s'inclouen tots els estudis esmentats fins ara, i els resultats mostraven una reducció de la mortalitat en el grup del DAI tant en la prevenció primària com en la secundària (en aquest camp no va arribar però a ser estadísticament significativa)

TERÀPIES APROPIADES EN PREVENCIÓ PRIMÀRIA

Malgrat el benefici demostrat del DAI tant en prevenció primària com en prevenció secundària, el seguiment de diversos estudis ha demostrat la infrautilització dels dispositius en la PP respecte a la PS. Així, tant en el Sudden Cardiac Death Heart Failure Trial com en el MADIT II, es va poder observar una infrautilització de l'ús dels desfibril·ladors. En el MADIT II, dels 719 pacients a qui se'ls va implantar un desfibril·lador, només en 169 va aplicar teràpia correctament, que suposa únicament un 23% i en el SCDHF estava fregant el 25%. Això ens obliga a reflexionar sobre quina és la forma d'optimitzar la utilització d'aquests dispositius tan cars per tal d'implantar-los només als pacients que més ho necessitin i es demostrï un benefici (17,18,21).

En aquest sentit Goldenberg et al en un subestudi del MADIT II (14,15) va fer un score per avaluar el risc de mort del pacients inclosos en aquest estudi, i d'aquesta manera poder saber quins d'ells es podrien beneficiar més de la implantació del DAI. El model que proposa consta de 5 factors: CF>II NYHA, >70 anys, BUN (blood urea nitrogen) >26 mg/dL, QRS>120mseg i fibril·lació auricular; excloent els pacients que creuen que són de molt alt risc (BUN>50mg/dL i/o creatinina sèrica >2.5mg/dL). En aquest subestudi es va poder observar que la mortalitat en el grup convencional del MADIT II era del 8% en pacients amb cap dels factors de risc abans esmentats, del 28% amb 1 o més, i del 43% en els pacients de molt alt risc. La implantació del desfibril·lador va mostrar una reducció de la mortalitat estadísticament significativa en els pacients amb 1 o més factors de risc, mentre que no va mostrar benefici en el grup de pacients sense factors de risc ni tampoc en els pacients de molt alt risc. De manera que els pacients que es beneficien de la implantació del DAI són aquells amb un risc intermedi, mentre que els de baix i molt al risc el benefici del dispositiu queda atenuada.

Queda poc clar doncs, en el nostre entorn, si existeixen diferències en la utilització del DAI en pacients en PP vs PS i en funció d'altres variables com ara la etiologia o la FE.

3. Material i mètodes

Es tracta d'un estudi prospectiu, observacional i unicèntric en el que des de març de l'any 2000 fins al desembre de 2008, s'ha estudiat de forma consecutiva als pacients als que implantaven un DAI a l'hospital del Mar de Barcelona ja fos per prevenció primària o prevenció secundària, incloent únicament els malalts amb miocardiopatia isquèmica i dilatada idiopàtica. Els criteris d'exclusió van ser pacients amb canalopaties, miocardiopaties d'origen valvular o miocardiopaties hipertròfiques.

Les variables recollides van ser: l'edat, el sexe, la fracció d'ejecció, l'etiologia, la classe funcional per dispnea de la NYHA, l'amplada del QRS, l'estimació del filtrat glomerular renal (amb la fórmula MDRD), la presència de fibril·lació auricular durant el seguiment, tipus i nombre de teràpies apropiades i la causa de mort. Es va fer un anàlisis dels criteris de Goldenberg per la nostra mostra.

HIPÒTESI DE TREBALL

El pacients amb PP es beneficien menys del DAI que els de PS. És possible que inclús en xifres inferiors al que diu la literatura.

OBJECTIUS

Objectiu principal: Conèixer la utilitat de la implantació dels desfibril·ladors automàtics implantables comparant la prevenció primària i la secundària en aquells malalts amb miocardiopatia isquèmica i no isquèmica en una població de pacients.

Objectius secundaris:

- Conèixer la utilitat de la implantació d'aquests dispositius, dins de la prevenció primària, entre els pacients MADIT i MADIT II
- Identificar mitjançant els criteris de Goldenberg, aquells pacients en prevenció primària de major risc per a mort sobtada que es podrien beneficiar de forma més important de la implantació del DAI

ANÀLISI ESTADÍSTICA

Per l'anàlisi descriptiva s'han utilitzat freqüències i percentatges per les variables categòriques; mitjana i desviació estàndard o bé mediana i percentils 25 i 75 segons normalitat en la distribució de cada variable.

A l'anàlisi bivariat no temps-depenent, pel creuament de variables categòriques s'ha utilitzat el test de Khi al quadrat o el test exacte de Fisher segons condicions d'aplicació.

Per les variables contínues s'ha utilitzat el test no paramètric de U de Mann-Whitney.

Per les anàlisis de supervivència (temps fins un succés d'interès) s'han calculat els riscos relatius amb els seus intervals de confiança mitjançant regressió de riscos proporcionals de Cox. També s'ha utilitzat el mètode de Kaplan-Meyer per representar

gràficament les corbes de supervivència, utilitzant en aquest cas el test de Log-Rank per la comparació de factors.

En totes les anàlisis s'han considerat com estadísticament significatius valors de p menors de 0.05. Els anàlisis han estat realitzat mitjançant el programari estadístic SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago).

4. Resultats

Es va incloure 81 pacients amb les característiques basals que mostra la taula 1.

Taula 1: Característiques demogràfiques de la població a estudi.

Variables	Percentatge
Edat (anys)	65,6 ± 9,1
Sexe masculí	71 (87,7 %)
Etiologia isquèmica	59 (72,8 %)
FE (%)	30 ± 7,9
Amplada QRS (mseg)	116 (P25-P75: 97-143)
CF ≥ II	49 (60,5 %)
eFGR (MDRD) ml/min/1.73m2	50 ± 11,8
Prevenició primària	23 (28,4 %)
MADIT I	7 (8,6 %)
MADIT II	16 (19,7%)

FE: fracció d'ejecció, CF: classe funcional, eFGR: filtrat glomerular renal, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
MADIT: Multicenter Automatic efibrillator Implantation Trial

Dels pacients estudiats, es va fer un seguiment de 39 mesos de mediana (P25-P75: 14,5-73,5), en els quals es va poder objectivar que en 34 pacients el desfibril·lador va realitzar teràpia apropiada adequada, que representa un 42% del total. En 23 pacients va actuar per mitjà de l'anti-taquicàrdia "pacing" més desfibril·lació. En 5 malalts va realitzar directament desfibril·lació. I en 6 pacients va realitzar només l'anti-taquicàrdia "pacing" sense necessitat de xoc.

Es va fer una anàlisi similar al efectuat per Goldenberg per tal de observar quins eren el predictors de teràpia apropiada a la nostra mostra. Donada l'escassa quantia de la mostra i el pobre nombre de teràpies apropiades en prevenció primària, hem volgut veure la seva utilitat en la globalitat dels malalts. A la taula 2 es pot observar que els 5 criteris de Goldenberg no mostren diferències estadísticament significatives pel que fa als pacients que van rebre teràpies apropiades i els que no en van rebre.

Taula 2. Teràpies. Criteris de Goldenberg

	Teràpies apropiades	No teràpies	p
Edat ≥ 70 a	15 (44,1%)	20 (42,6 %)	0,883
QRS ≥ 120 mseg	17 (50 %)	21 (44,7 %)	0,636
eFGR < 60 ml/min	24 (70,6 %)	24 (51,1 %)	0,785
CF \geq II	19 (55,9 %)	30 (63,8 %)	0,474
Història de FA	16 (47,1 %)	23 (48,9 %)	0,875

CF: classe funcional, eFGR: filtrat glomerular renal, FA: fibril·lació auricular

La taula 3 mostra que a l'anàlisi de regressió de Cox dels paràmetres estudiats, l'únic paràmetre que apareix com estadísticament significatiu per rebre teràpies apropiades d'un desfibril·lador és la indicació com a prevenció secundària (HR 2.84 p=0.03). D'aquesta manera podem dir que els malalts a qui se'ls hi col·loca un desfibril·lador per prevenció secundària tenen un risc quasi 3 vegades superior de rebre teràpies de forma adequada respecte els pacients a qui s'implanta un DAI amb indicació de prevenció primària

Taula 3. Teràpies apropiades. Regressió de Cox

	HR	IC 95%	p
Edat ≥ 70 anys	1,29	0,65-2,57	0,470
Sexe Masculí	0,36	0,08-1,49	0,163
QRS ≥ 120 mseg	1,49	0,76-2,93	0,257
eFGR < 60 ml/min	0,6	0,28-1,25	0,174
CF \geq II	0,65	0,32-1,29	0,656
Història de FA	1,34	0,67-2,67	0,402
FE $< 30\%$	1,65	0,83-3,29	0,154
Indicació PS	2,84	1.09-7,34	0,036
Etiologia isquèmica	1,39	0,66-2,93	0,385

CF: classe funcional, eFGR: filtrat glomerular renal, FA: fibril·lació auricular, PS: prevenció secundària

Donat que les diferències es centren fonamentalment en el tipus de prevenció, hem volgut estudiar les diferències entre ambdues, observant que hi ha alguns paràmetres amb diferències estadísticament significatives (taula 4):

Taula 4. Diferències entre prevenció primària i prevenció secundària

	Prevenció secundària	Prevenció primària	p
Sexe masculí	49 (84,5 %)	22 (95,7 %)	0,272
Etiologia isquèmica	36 (62,1 %)	23 (100 %)	0,001
Edat ≥ 70 a	26 (44,8 %)	9 (39,1 %)	0,643
FE < 30 %	23 (39,7 %)	17 (73,9 %)	0,005
QRS ≥ 120ms	27 (46,6 %)	11 (47,8 %)	0,927
Teràpies apropiades	29 (50%)	5 (21,7%)	0,026
Arítmies ventriculars	34 (58,6%)	9 (39,1%)	0,114
CF \geq II	34 (58,6 %)	15 (65,2%)	0,585
eFGR < 60	40 (69 %)	8 (34,8%)	0,005
Història de FA	29 (50%)	10 (43,5 %)	0,593

FE: fracció d'ejecció, CF: classe funcional, eFGR: filtrat glomerular renal, FA: fibril·lació auricular

Lògicament l'etiologia isquèmica s'observa més freqüentment en prevenció primària, perquè tots els pacients inclosos en aquest apartat són MADIT i MADIT II, i per tant, el 100% tenen etiologia isquèmica (PS 36% vs PP 100% $p=0.001$).

En quant a la fracció d'ejecció, podríem dir que les diferències són secundàries a que la inclusió de tots pacients en prevenció primària tenien una funció ventricular deprimida, inferior al 35% en els MADIT i inferior al 30% en els MADIT II, mentre que per prevenció secundària, tenir disfunció ventricular no és un requisit (PS 39.7% vs PP 73.9% $p=0.005$).

Es pot observar que l'apartat de teràpies adequades també apareix amb diferències estadísticament significatives, sent el resultat principal del nostre estudi. D'aquesta manera podem veure que els pacients amb la implantació d'un desfibril·lador per prevenció secundària tenen més risc de rebre teràpies adequades que no els inclosos per prevenció primària (PS 50% vs PP 31.7% $p=0.02$).

Finalment, s'objectiva que els pacients a qui se'ls implanta un desfibril·lador per prevenció secundària tenen pitjor funció renal respecte als de prevenció primària. Aquesta dada podria indicar de forma indirecta que la població de malalts inclosos com a prevenció secundària són pacients més complexos i amb més complicacions i pluripatologia respecte els de prevenció primària (PS 69% vs PP 34.8% $p=0.005$).

Observant els resultats obtinguts pel que fa referència a les teràpies adequades, sorprèn que l'apartat d'arítmies ventriculars no sigui significatiu, tot i que sí s'observa una diferència no significativa a favor de la prevenció secundària (PS 58.6% vs PP 39.1% $p=0.11$).

Analitzant la població de PP, observem diferències significatives respecte a les teràpies apropiades comparant els pacients MADIT i MADIT II (Taula5).

Taula 5

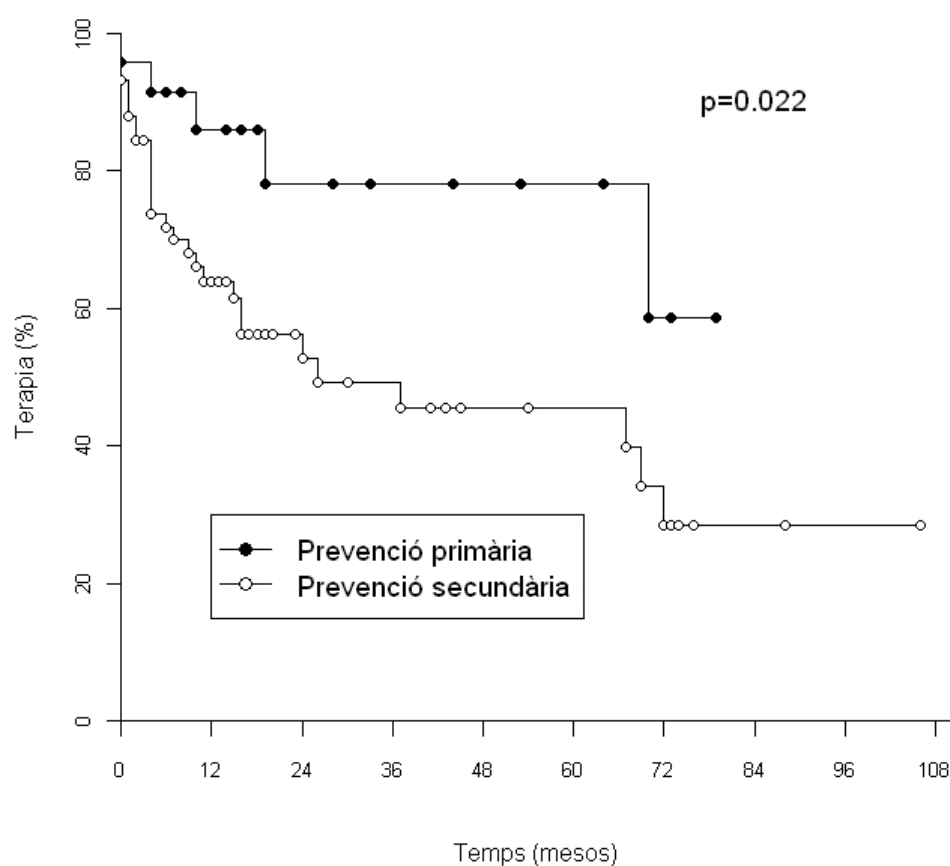
	PS	MADIT I	MADIT II	
No teràpies	29 (50 %)	3 (42,9 %)	15 (93,8 %)	
Teràpies	29 (50 %)	4 (57,1 %)	1 (6,3 %)	p= 0,002

ANÀLISIS DE KAPLAN-MEIER

Anàlisi de les teràpies apropiades

A les gràfiques de Kaplan-Meier pel que fa a les teràpies, es pot veure que hi ha diferències estadísticament significatives a favor del major ús en prevenció secundària, tal i com s'havia comentat prèviament. Les diferències són conseqüència dels pacients MADIT II, ja que s'ha vist que entre prevenció secundària i pacients MADIT I, pràcticament no hi ha diferències (Gràfic 2).

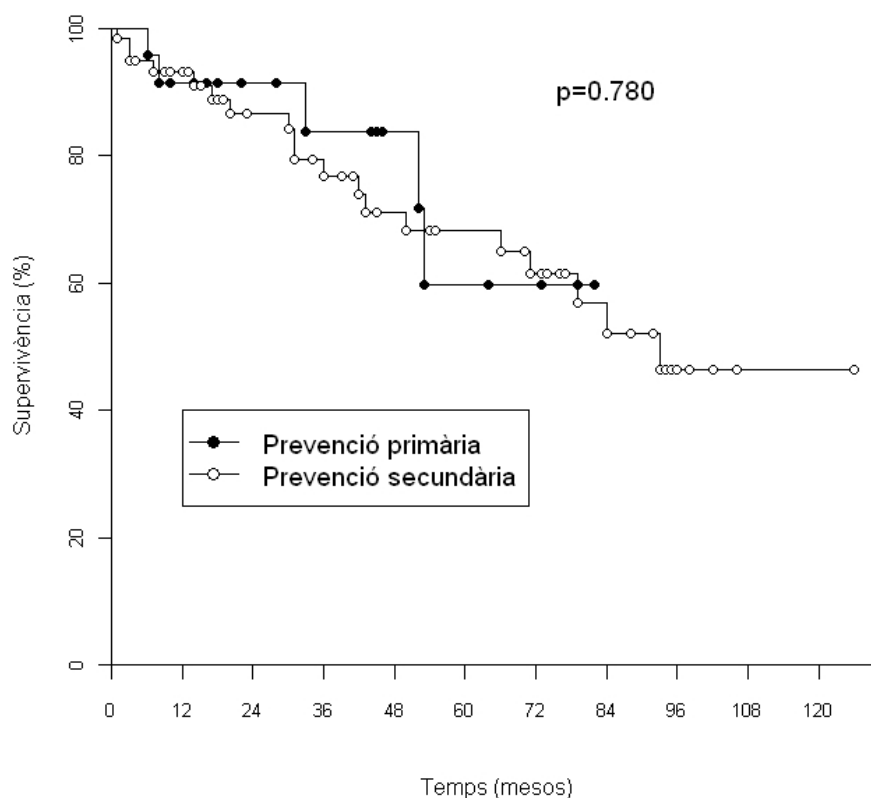
Gràfic2. Temps fins teràpia entre prevenció primària i prevenció secundària



Anàlisi de la mortalitat

En el seguiment s'han observat 24 morts. Un 50% secundàries a problemes cardiològics (6 pacients per insuficiència cardíaca, 3 per re-infart, 2 molts sobtades no aritmogèniques i 1 mort en el post-operatori de cirurgia cardiovascular) i l'altre 50% d'etiologia no cardiològica (8 de causa neoplàsica, 1 per complicacions d'un aneurisma d'aorta abdominal, 1 per fractura de fèmur complicada i 1 per xoc sèptic d'origen abdominal). Pel que fa a la supervivència, no hi ha diferències estadísticament significatives per mortalitat global entre els pacients a qui col·loquem un desfibril·lador per prevenció primària o secundària. (Gràfic 3).

Gràfic 3. Supervivència en prevenció primària VS prevenció secundària



5. Discussió

La troballa més rellevant d'aquest estudi és que els malalts tipus MADIT II es beneficien ben poc del DAI,. En el nostre estudi només un 6%, mentre que els pacients tipus MADIT la incidència de teràpies apropiades tractades pel DAI és similar a les obtingudes en prevenció secundària. Aquestes dades venen a reforçar el estudis publicats a la literatura (MADIT II i SCDHF). Les diferències observades pel que fa referència a la utilització del DAI en els nostres pacients MADIT II de només un 6% envers el 23 i 25 % en els estudis prèviament esmentats es pot deure a la escassa quantia de la mostra.

A què és degut això? Probablement els pacients tipus MADIT que han estat capaços de demostrar la possibilitat de ser induïbles (TV) durant un estudi electrofisiològic, són reflex de l'existència d'un substrat que potser no tenen els MADIT II, malgrat tenir una fracció d'ejecció lleugerament inferior (en el cas de la nostra mostra està al voltant del 30%) no han estat induïbles o no se'ls hi ha fet un estudi electrofisiològic (19,20). El fet de la no induïbilitat s'ha demostrat a la literatura com un factor protector de mort sobtada.

Finalment podem observar que els pacients a qui se'ls implanta un desfibril·lador per prevenció secundària tenen pitjor funció renal respecte als de prevenció primària i com s'ha vist a l'article del subestudi de Goldenberg et al del MADIT II, són pacients de més risc per a mort sobtada.

Observant els resultats obtinguts pel que fa referència a les teràpies apropiades, sorprèn que l'apartat d'arítmies ventriculars no sigui significatiu, tot i que sí s'observa una diferència no significativa a favor de la prevenció secundària. Hem de dir que a l'estudi, hem inclòs en aquest apartat les arítmies ventriculars que han provocat teràpies

apropiades i també les taquicàrdies ventriculars monomòrfiques no sostingues registrades a la memòria dels desfibril·ladors. Una de les conclusions que en podríem extreure és que els pacients amb una desfibril·lació per prevenció secundària fan més arítmies malignes que els de prevenció primària, però que en ambdós grups, no hi ha diferències significatives pel que fa a arítmies no sostingudes.

Utilitzar altres criteris que no sigui només la FE com va fer Goldenberg al seu metanàlisis s'ha demostrat d'escassa utilitat al nostre estudi si bé la mostra de prevenció primària i les teràpies són poques.

Un altre tema interessant és el de la mortalitat. En aquest punt no hi ha diferències entre prevenció primària o secundària, de manera que malgrat facin o no arítmies ventriculars els pacients amb mala funció ventricular com ho són tots els d'aquesta cohort prospectiva, es comporten pràcticament igual respecte a la mortalitat que ha vingut donada majoritàriament per progressió de la insuficiència cardíaca (50% de la mortalitat cardíaca a la nostra població).

LIMITACIONS DE L'ESTUDI

Es tracta de un estudi unicèntric amb pocs malalts especialment quan es fa anàlisi de subgrups. Per tant la conclusió de la baixa utilitat del DAI en pacients MADIT II, malgrat que és concordant amb la literatura pot estar esbiaixada.

Òbviament hi ha un biaix de selecció de pacients dintre del grup de prevenció primària perquè els pacients MADIT II ni tan sols els MADIT es busquen de forma activa

6. Conclusions

D'acord amb el que diu la literatura, els pacients amb indicació per a la col·locació d'un desfibril·lador automàtic implantable per prevenció primària tenen una infrautilització d'aquest dispositiu. En els resultats que es mostren en aquest treball, es pot observar que pel que fa a la prevenció secundària i primària tipus MADIT I, la utilització del dispositiu està al voltant d'un 50%, mentre que la seva utilització en els pacients tipus MADIT II és del 6%. Així doncs, és sobretot a la inclusió dels pacients tipus MADIT II que obtenim aquesta infrautilització, ja que hem pogut veure que els pacients tipus MADIT I tenen un comportament similar als de prevenció secundària.

7. Bibliografia

1. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med. 1997 Nov 27;337(22):1576-83.
2. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. Stuart J. Connolly, Michael Gent, Robin S. Roberts, Paul Dorian, Denis Roy, Robert S. Sheldon, L. Brent Mitchell, Martin S. Green, George J. Klein and Bernard O'Brien *Circulation* 2000;101;1297-1302
3. Arrest Study Hamburg (CASH) Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest : The Cardiac Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Karl-Heinz Kuck, Riccardo Cappato, Jürgen Siebels and Rudolf Rüppel. *Circulation* 2000;102;748-754
4. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. S. J. Connolly, A. P. Hallstrom, R. Cappato, E. B. Schron, K.-H. Kuck, D. P. Zipes, H. L. Greene, S. Boczor, M. Domanski, D. Follmann, M. Gent, R. S. Roberts, on behalf of the investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. *European Heart Journal* (2000) 21, 2071–2078
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.

6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83. [PMID: 11907286]
7. Gust H. Bardy, M.D., Kerry L. Lee, Ph.D., Daniel B. Mark, M.D., Jeanne E. Poole, M.D., Douglas L. Packer, M.D. et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
8. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary- artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1997; 337:1569-75.
9. Dietmar Bänsch, Matthias Antz, Sigrid Boczor, Marius Volkmer, Jürgen Tebbenjohanns, Karlheinz Seidl, Michael Block, Frank Gietzen, Jürgen Berger and Karl Heinz Kuck. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105;1453-1458
10. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverterdefibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia (AMIOVIRT). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1707-1712.
11. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2151-8.

12. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-2150.
13. Akshay S. Desai; James C. Fang; William H. Maisel; et al. Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *JAMA*. 2004;292(23):2874-2879
14. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, Zareba W, McNitt S, Andrews ML; MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 22;51(3):288-96.
15. Ilan Goldenberg, MD; Arthur J. Moss, MD; W. Jackson Hall, PhD; Scott McNitt, MS; Wojciech Zareba, MD, PhD; Mark L. Andrews, BBS; David S. Cannom, MD; for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Investigators Causes and Consequences of Heart Failure After Prophylactic Implantation of a Defibrillator in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2006;113;2810-2817
16. Jagmeet P. Singh, MD, PHD, W. Jackson Hall, PHD, Scott McNitt, MS, Hongyue Wang, MA, James P. Daubert, MD, Wojciech Zareba, MD, Jeremy N. Ruskin, MD, Arthur J. Moss, MD, and the MADIT-II Investigators Factors Influencing Appropriate Firing of the Implanted Defibrillator for Ventricular Tachycardia/Fibrillation Findings From the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1712–20)

17. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Executive summary *Douglas P Zipes, A John Camm, Martin Borggrefe, Alfred E Buxton, Bernard Chaitman, Martin Fromer, Gabriel Gregoratos, George Klein, Arthur J Moss, Robert J Myerburg, Silvia G Priori, Miguel A Quinones, Dan M Roden, Michael J Silka and Cynthia Tracy.* Eur Heart J 2006;27:2099–140
18. Implantable Cardioverter Defibrillators in Primary and Secondary Prevention: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials Justin A. Ezekowitz, MB, BCh; Paul W. Armstrong, MD, FRCPC; and Finlay A. McAlister, MD, MSc, FRCPC. *Ann Intern Med.* 2003;138:445-452.
19. Limited Predictive Value of Inducible Sustained Ventricular Tachycardia for Future Occurrence of Spontaneous Ventricular Tachycardia in Patients With Coronary Artery Disease and Relatively Preserved Cardiac Function Takehiko Matsushita, MD, PhD, Sung Chun, MD, L. Bing Liem, DO, Karen J. Friday, MD, and Ruey J. Sung, MD. *Journal of Electrocardiology* Vol. 36 No. 3 2003
20. A Randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Alfred. E. Buxton et al. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90
21. Spanish Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry. First Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Implantable Cardioverter-Defibrillators (2002-2004) Rafael Peinado, Ángel Arenal, Fernando Arribas, Esteban Torrecilla, Miguel Álvarez, José M. Ormaetxe, and Nicasio Pérez-Castellano, on behalf of the Cardiology Working Group on Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(12):1435-49

